

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1921

THÈSE

N°

540

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

ÉTUDE

DE LA

TOXICITÉ DES SELS AMMONIACAUX

ET DU

Mécanisme de leur Action Thérapeutique

PAR

Simone MOISSONNIER

Préparateur dél. au Laboratoire de Thérapeutique
de la Faculté de Médecine de Paris

Président : M. le Professeur P. CARNOT

ALENÇON

IMPRIMERIE V^o A. LAVERDURE

1921

540

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552817_0028

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1921

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

ÉTUDE

DE LA

TOXICITÉ DES SELS AMMONIACAUX

ET DU

Mécanisme de leur Action Thérapeutique

PAR

Simone MOISSONNIER

Préparateur dél. au Laboratoire de Thérapeutique
de la Faculté de Médecine de Paris



Président : M. le Professeur P. CARNOT

ALENÇON

IMPRIMERIE V^{ve} A. LAVERDURE

1921

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER.

PROFESSEURS : MM.

Anatomie.....	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale.....	CUNEO.
Physiologie.....	CH. RICHET.
Physique médicale.....	ANDRÉ BROCA.
Chimie organique et chimie générale.....	DESGREZ.
Bactériologie.....	BEZANCON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	MARCEL LABBÉ.
Pathologie médicale.....	RÉNON.
Pathologie chirurgicale.....	LECENE.
Anatomie pathologique.....	LETULLE.
Histologie.....	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.....	POUCHET.
Thérapeutique.....	CARNOT.
Hygiène.....	BERNARD.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MENÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale comparée.....	ROGER.
Clinique médicale.....	ACHARD.
	WIDAL.
	GILBERT.
	CHAUFFARD.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	DUPRÉ.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux.....	P. MARIE.
Clinique des maladies contagieuses.....	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.....	LEJARS.
	HARTMANN.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	LEGUEU.
Clinique d'accouchements.....	BAR.
	COUVELAIRE.
Clinique gynécologique.....	BRINDEAU.
Clinique chirurgicale infantile.....	J.-L. FAURE.
Clinique thérapeutique.....	AUGUSTE BROCA.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	VAQUEZ.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	SEBILÉAU.
	DUVAL.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.	MM.	MM.
ABRAMI.	GRÉGOIRE.	METZGER.
ALGLAVE.	GUÉNIOT.	MOCOQUOT.
BASSET.	GUILLAIN.	MULON.
BAUDOUIN.	GUILLEMINOT.	OKINCZYC.
BLANCHETIÈRE.	HEITZ-BOYER.	PHILIBERT.
BRANCA.	JOYEUX.	RATHERY.
CAMUS.	HENRI LABBÉ.	RETTERER.
CHAMPY.	LAIGNEL-LAVASTINE.	RIBIERRE.
CHEVASSU.	LANGLOIS.	RICHAUD.
CHIRAY.	LARDENNOIS.	ROUSSY.
CLERC.	LE LORIER.	ROUVIERE.
DEBRE.	LEMIERRE.	SCHWARTZ.
DESMAREST.	LEQUEUX.	TANON.
DUVOIR.	LEREBOULLET.	TERRIEN.
FIESSINGER.	LÉRI.	TIFENEAU.
GARNIER.	LÉVY-SOLAL.	VILLARET.
GOUGEROT.	MATHIEU.	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

MEIS ET AMICIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur PAUL CARNOT

Professeur de Thérapeutique
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Beaujon
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a inspiré cette thèse et
nous fait l'honneur de la présider.*

*En témoignage de mon respectueux
attachement et de ma profonde reconnaissance.*

A Monsieur P. GÉRARD

Docteur ès Sciences

Chef du Laboratoire de Thérapeutique
à la Faculté de Médecine de Paris

*En remerciement sincère
de ses conseils éclairés.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Messieurs le Professeur QUÉNU (Stage 1915-1916).

Docteur OETTINGER (Stage 1916-1917).

Professeur HUTINEL (Stage 1917-1918).

Professeur F. BEZANÇON (Stage 1917-1918).

Professeur MARCEL LABBÉ (Stage 1918-1919).

Professeur P. CARNOT (1919-1920).

INTRODUCTION

Nous nous sommes proposés, dans cette thèse, de reprendre l'étude de l'intoxication ammoniacale, en essayant de limiter d'une façon précise la dose toxique d'azote ammoniacal dans des conditions expérimentales très déterminées, ce qui, jusqu'alors, n'a jamais été fait.

Dans une deuxième partie, d'examiner quelques-uns des moyens qui pourraient permettre, *a priori*, de lutter contre cette intoxication, soit par des procédés chimiques, soit par des procédés biologiques.

Dans la troisième partie, nous avons exposé le résultat de nos recherches concernant certaines affections pathologiques (urémie, éclampsie, diabète acidotique). Divers auteurs ont, en effet, supposé que l'ammoniémie jouait un rôle dans leur pathogénie. Dans de nombreux cas, nos chiffres n'ont pas confirmé cette hypothèse.

Enfin, dans la quatrième partie, nous avons étudié l'un des principaux médicaments à base d'ammoniaque, l'acétate d'ammoniaque : nous avons suivi sa transformation, le passage de l' NH_3 dans les humeurs de l'organisme et dans les émonctoires pour essayer de déterminer le mécanisme de son action.

Nous avons joint à notre travail des tableaux résumant nos expériences qui ont été poursuivies depuis plus de deux ans au laboratoire de thérapeutique, sous la direction de M. le professeur P. Carnot.

Ces expériences avaient été entreprises par M. Carnot, M. Gérard et nous, en vue de compléter l'étude sur l'uréase publiée dans les *Annales de l'Institut Pasteur*.

Nous tenons ici à remercier très spécialement M. le professeur Carnot qui, après nous avoir inspiré ce travail, a bien voulu nous permettre de grouper et de compléter ces expériences.

É T U D E
DE LA
TOXICITÉ DES SELS AMMONIACAUX
et du Mécanisme de leur Action Thérapeutique

PREMIÈRE PARTIE

HISTORIQUE

La question de l'intoxication ammoniacale dans le règne animal a déjà été étudiée par de nombreux auteurs. D'après Husemann et Selige, il paraît qu'au dix-septième siècle déjà, on connaissait l'effet convulsivant des sels ammoniacaux.

Mais, c'est dans la deuxième moitié du dix-neuvième siècle que de multiples travaux ont été entrepris sur l'ammoniaque. Nous citerons pour mémoire ceux de Thiry, Schlœsing, Axenfeld, Munck, Wurster, Salkowski, Liouville, etc... qui ont étudié particulièrement le métabolisme de l' NH^3 dans l'organisme. Puis, les recherches de Feltz, et Ritter, Betz, Selige, Linas, Beyer, Funke et Deahna, traitant plus spécialement de l'action pharmacodynamique de l'ammoniaque. Cependant, c'est aux expériences de Bouchard et Tapret, en 1888, que nous devons une limite précise de toxicité de l'ammoniaque chez l'animal.

Ces auteurs ont, en effet, déterminé le chiffre de la dose toxique, par kilogramme d'animal, pour différents sels d' NH^3 administrés par voie intraveineuse.

Depuis lors, la question de l'intoxication a été peu poussée ; on n'a plus essayé, par l'étude analytique du sang et des organes, d'éclairer le problème du métabolisme de l' NH^3 . Cependant, le rôle de ce corps qui paraît être bien défini dans la formation de l'urée, rend la question intéressante, non seulement au point de vue chimique, mais encore et surtout, au point de vue de la pathogénie de ce mystérieux syndrome qu'est l'urémie. D'ailleurs, l'ammoniaque est un médicament employé empiriquement dont la valeur n'est pas contestée, et cependant, il est aussi un de ceux dont le mécanisme d'action reste le plus ignoré.

Un des principaux obstacles à la poursuite de ces recherches était la difficulté du dosage de l'ammoniaque dans les liquides organiques. La seule méthode employée était basée sur l'absorption de l' NH^3 sous la cloche à vide, par de l'acide sulfurique (procédé de Schloesing). Nous avons expérimenté cette méthode au début de nos recherches, et elle nous a donné des résultats peu satisfaisants.

Possédant à l'heure actuelle une méthode volumétrique simple et précise, nous nous sommes efforcés d'étudier expérimentalement l'intoxication ammoniacale, d'en fixer les conditions et les limites.

Technique

La technique de dosage que nous avons employée est celle de Folin légèrement modifiée par P. Gérard.

La méthode de Folin (1) a pour principe d'extraire l'ammoniaque par un fort courant d'air en présence de carbonate de potasse ; et de doser ensuite, par la méthode colorimétrique, cet NH^3 entraîné au sein d'une liqueur acide. Ce dernier dosage très délicat nécessite un colorimètre

(1) Otto FOLIN. — *Journal of Biological Chemistry*, septembre 1919.

spécialement affecté à cet usage, et, de plus, toutes les causes d'erreur ne sont pas écartées, malgré les modifications ingénieuses apportées par Folin au colorimètre Dubosq. C'est ce point que M. Gérard (1) s'est appliqué à perfectionner, et il a mis au point une méthode volumétrique de dosage d'ammoniaque dans le sang.

La condition de réussite du dosage consiste dans l'application rigoureuse des détails de matériel et de manipulation (diamètre et hauteur des tubes, bouchage hermétique, emploi de l'alcool caprylique comme antinousse, rinçage minutieux au moment du titrage).

Dans une éprouvette large en verre neutre, on mesure le liquide à doser. On ajoute 2 grammes de carbonate de soude, et l'on fait passer 200 litres d'air (barbotant d'abord dans un flacon laveur à $\text{SO}^2 \text{H}^2$), à la vitesse de 2 litres à la minute. L'ammoniaque est déplacée de ses combinaisons par le $\text{CO}^2 \text{Na}^2$, et recueilli dans un deuxième tube plus étroit, relié au premier par de petites tubulures en verre (de hauteur et de forme déterminées) et contenant une quantité connue d'acide sulfurique. On titre ensuite par de la soude correspondante.

Les quantités absolues d' NH^3 à doser dans le sang étant de l'ordre du 1/100^e de milligramme, il est indispensable d'employer des liqueurs centinormales d'acide sulfurique et de soude, dont on vérifie le titre à chaque série de dosages. Ces liqueurs sont contenues dans des burettes graduées au 1/20^e de centimètre cube et donnent 2 gouttes par division. L'indicateur coloré employé est l'hélianthine diluée, dont on peut apprécier le virage à 2 gouttes (ce qui représente une erreur absolue de 0 gr. 000007 d' NNH^3), en comparant avec deux teintes témoins pré-

(1) P. GÉRARD. — Comptes rendus de la Soc. de Biologie, 22 novembre 1919.

parées au moment du dosage. Au reste, pour les précautions à prendre et détails de manipulation, nous renvoyons à l'article de P. Gérard (*loc. cit.*).

La seule modification que nous ayons apportée dans le cours de nos travaux, fut de doser l' NH^3 dans le sang déféqué à parties égales par de l'acide trichloracétique à 20 %, ce qui nous a permis d'arrêter de suite la fermentation ammoniacale (souvent très rapide dans le sang à la température du laboratoire), et de faire nos dosages le lendemain de l'expérience — Mais il est nécessaire de déduire des résultats, un témoin contenant seulement de l'acide trichloracétique et du $\text{CO}^1 \text{Na}^3$, et ayant barboté en même temps que les autres dosages.

Nous avons opéré sur 10 ou 5 cm^3 de sang; et nous avons joint à presque tous nos dosages un témoin contenant une quantité connue d' NH^3 . Nous avons pu ainsi apprécier le 1/100^e de milligramme avec une erreur maxima de 10 %.

Exemple : 10 cm^3 de sang	0.000068
10 cm^3 de sang + 0.00010 NNH^3 trouvé	0.000158
10 cm^3 de sang	0,000025
10 cm^3 de sang + 0,00010 NNH^3	0,000110

(Tous nos chiffres, tant pour l'urée que pour l'ammoniaque, sont exprimés en azote ammoniacal.)

Etude de l'Intoxication

Dans l'étude de l'intoxication ammoniacale, une première question se posait : quelle dose faut-il injecter pour provoquer la mort; quelle est la limite de toxicité ?

Il est nécessaire de bien préciser ce que nous entendons par « limite de toxicité ». En effet, lorsqu'on cherche, dans les auteurs classiques, la dose mortelle d'un corps quelconque, on est frappé de voir les différences qui existent

entre eux. A quoi cela tient-il ? Sans doute aux causes d'erreur considérables existant d'une expérience à l'autre si l'on n'a pas le soin de se placer toujours dans les mêmes conditions. Nous avons essayé de définir la toxicité ainsi : « Etant donné un animal de poids connu, si l'on injecte, par une voie déterminée, une quantité x de la substance toxique, si cette substance est à un taux fixé et que l'injection soit faite dans un temps donné, on doit provoquer la mort de l'animal lorsque la concentration *dans le sang* a atteint une certaine *limite*. »

Or, on néglige presque toujours en cherchant la dose mortelle d'un corps, de tenir compte de ces facteurs importants, ce qui explique la divergence des résultats obtenus.

C'est pourquoi nous nous sommes attachés à préciser toutes les conditions de nos expériences ; nous avons tenu compte du poids de l'animal, de la forme sous laquelle l' NH^3 était injectée, de la concentration du sel ammoniacal et du temps mis pour atteindre la dose maxima. Cela était d'autant plus nécessaire, qu'il s'agissait d'une substance caustique, s'éliminant rapidement, et dont nous avons suivi, d'ailleurs, la disparition progressive de l'organisme. En dosant l'urée par la méthode de Fosse, nous avons pu apprécier la réaction de la fonction uropoïétique contre l'envahissement de l'organisme par l' NH^3 . Le chiffre d'azote total, enfin, nous a permis de contrôler nos résultats.

Nous avons ainsi constaté que l'on pouvait injecter des doses variables d'ammoniaque à un animal, dépasser même la dose mortelle indiquée par les auteurs, sans provoquer la mort ; mais celle-ci survient toujours lorsqu'un certain taux, que nous avons trouvé remarquablement constant, est atteint dans le sang.

Nous avons réalisé l'intoxication ammoniacale avec différents sels. Cherchant à nous placer dans des conditions

physiologiques les plus voisines de la normale, nous avons essayé, d'abord, l'effet des combinaisons ammoniacales aux dépens desquelles l'organisme fabrique l'urée. Nous avons injecté successivement le bicarbonate d' NH^3 , de formule $\left(\text{CO}^2 < \begin{smallmatrix} \text{NH}^3 \\ \text{H} \end{smallmatrix} \right)^2$; le carbamate, $\text{CO} < \begin{smallmatrix} \text{ONH}^3 \\ \text{NH}^2 \end{smallmatrix}$; enfin le sesquicarbonate : $2 \text{CO}^2 \text{NH}^3 \text{H} + \text{CO}^2 (\text{NH}^3)^2$ 1 aq. Puis, nous avons répété nos expériences, avec des sels minéraux : phosphate mono-acide : $\text{PO}^4(\text{NH}^3)^3\text{H}$ et un sel neutre : chlorhydrate d' NH^3 , $\text{NH}^3 \text{Cl}$.

Description

Si l'on injecte rapidement une dose massive d' NH^3 à un chien de taille moyenne, il succombe en quelques secondes. On le voit se raidir et mourir le plus souvent en opisthotonos, avec contractures généralisées. L'hyperexcitabilité musculaire persiste même après la mort, et, à l'autopsie, on voit les muscles animés de petites contractions spontanées ou provoquées par un simple attouchement d'instrument.

Si l'on pousse l'injection progressivement, on voit d'abord apparaître de la dyspnée et de petites convulsions qui se manifestent par des extensions brusques des pattes et des contractions des muscles du cou et de la tête. Puis, surviennent les vomissements, la défécation; les contractions deviennent générales, l'animal a de véritables convulsions cloniques et pousse des cris violents; la pupille est dilatée, les yeux exorbités; les réflexes disparaissent, la respiration se ralentit. Enfin, l'animal succombe brusquement, avec contracture généralisée et opisthotonos, comme s'il avait reçu en une fois la dose mortelle.

Si l'on injecte une petite quantité d' NH^3 , et que l'on cesse au moment où les premières contractures apparaissent,

on voit celles-ci persister quelques secondes, puis disparaître progressivement ; la respiration redevient normale, et l'animal se remet sur pattes sans manifester le moindre trouble. Lorsqu'on laisse l' NH^3 s'éliminer et qu'on renouvelle l'injection, les accidents reprennent avec la même intensité.

La température des chiens morts en contracture atteint parfois 43° *post mortem* ; la salive est fortement alcaline ainsi que certains organes (cerveau, foie).

Ces phénomènes sont absolument comparables à ceux observés dans l'intoxication par l'urée (1). D'ailleurs, les concentrations sanguines sont absolument les mêmes, et viennent confirmer les résultats de ces auteurs.

Doses Toxiques

On trouve dans le *Dictionnaire de physiologie*, de Ch. Richet, à l'article Ammoniaque, que d'après les expériences de Bouchard et Tapret, la dose convulsivante des sels ammoniacaux est de 0 gr. 032 d' NNH^3 et la dose mortelle, de 0 gr. 09 d' NNH^3 par kilogramme d'animal, en injections intra-veineuses.

Nos seuils de toxicité ont toujours été voisins des limites indiquées : 0 gr. 025 à 0 gr. 035 pour la dose convulsivante et 0 gr. 07 pour la dose mortelle.

Cependant, pour comparer ces chiffres d'une façon raisonnable, il faut faire une réserve. Quand on donne 0 gr. 09 d' NNH^3 comme limite de toxicité par kilogramme d'animal, on comprend dans ce calcul tout le corps de l'animal, comme si les différents tissus jouaient un rôle égal. Or, il serait plus conforme à la vérité de ne considérer dans

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*. Janvier 1924. P. CARNOT, P. GÉRARD, S. MOISSONNIER.

ces calculs que le milieu liquide comme poids intéressant. Il est égal environ à 64 % du poids total. Si la dose toxique est de 0 gr. 09, cela fait, en réalité, 0 gr. 14 par kilogramme, en ne faisant intervenir que le milieu liquide. C'est à ce chiffre qu'il faut comparer nos résultats, car notre taux ammoniacal est calculé d'après des dosages faits dans le sang et des organes très vascularisés, comprenant 90 % d'eau. De même pour la dose convulsivante, le chiffre de 0 gr. 032 par kilogramme représente en réalité 0 gr. 050 par kilogramme de liquide.

Dans le tableau ci-joint, nous avons résumé huit expériences.

Dans les premières, nous avons injecté des doses faibles d' NH^3 en un temps variant entre 1 h. 15' et 1 h. 05'. Les sels employés sont le bicarbonate et le carbamate d' NH^4 . L'animal n'ayant reçu comme dose maxima que 0,017 et 0,015 d' NNH^3 par kilogramme, n'a pas eu de contractions et n'est pas mort. Les dosages montrent néanmoins une légère augmentation de l'N uréique dans le sang (0 gr. 087 dans la deuxième expérience), et nous verrons que cette augmentation se retrouve dans la suite sans jamais beaucoup dépasser ce chiffre, quelle que soit la dose d' NH^3 injectée.

La troisième expérience résume assez bien les conditions et les résultats qui nous ont servi de base dans la suite : Un chien de 10 kilogrammes a reçu dans les veines en 1 h. 13', 70 cm³ d'une solution de sesquicarbonate d' NH^4 à 10 pour 120 (nous avons choisi ce dernier sel, parce qu'il se rapproche du carbamate, et qu'on le trouve facilement dans le commerce). La quantité absolue injectée était donc de 1 gr. 259 d' NNH^3 , et, par kilogramme, la dose maxima était de 0,120 d' NNH^3 . L'apparition des contractions a lieu 15' après le début de l'injection, c'est-à-dire à la dose de 0,051 d' NNH^3 par kilogramme. Le dosage

SEL EMPLOYÉ	Concentration de la solut.	Durée de l'injection	Poids du chien	Dose absol.	Dose par Kg.	Appar. des contractures		MORT		Concentration de l'NNH ₃ dans le sang 0/00		Augmentation	Concentration de l'N uréique dans le sang 0 00		Augmentation	RAPPORT N urée max/min
						Dose dans le sang Kg.	Dose dans le sang 0/00	Dose par Kg.	Dose dans le sang 0/00	Avant	Après		Avant	Après		
1) Bicarbonate ($\text{CO}_3 \cdot \text{NH}_4$) ₂ H	10/120	1 h. 15'	8.500	0,150	0,017	0	—	0	—	0,001	1 h. 45' 0,02	0,019	0,45 0,48	0,48	0,03	
2) Carbamate $\text{CO} < \text{ONH}_2$	2/100	1 h. 05'	6.500	0,102	0,045	0	—	0	—	1 h. 05' 0,004	—	—	1 h. 05' 0,424	—	0,087	
3) Sesquicarbonate $2 \text{CO}_3 \cdot \text{NH}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ $\text{CO}_3(\text{NH}_4)_2 \cdot \text{aq}$	10/120	1 h. 43'	10.00	1,259	0,012	0,051	0,030	0,12	0,077	0,0024	1 h. 13' 45' mort 0,080 0,077	0,0746	0,435 45' 0,238 0,209	1 h. 13' mort 0,209	—	1,54
4) Sesquicarbonate	4/120	25'	8.200	0,328	0,04	0,04	0,035	0	—	0,011	25' 0,035 0,004	0,024	0,069 25' 0,139 0,135	25' 0,139 0,135	—	2,04
5) Sesquicarbonate	2/120	15'	11.800	0,288	0,024	0,024	—	0	—	0,003	40' 0,063	0,000	0,102 40' 0,139	2 h. 0,228 0,079	—	2,48
6) Sesquicarbonate	10/60	3'	8.200	0,042	0,051	—	—	Instantanée (inj. trop rapide)	—	—	—	—	—	—	—	—
7) Phosphate $\text{PO}_4(\text{NH}_4)_2 \cdot \text{H}$	10/60	30'	9.00	0,873	0,097	—	—	Instantanée (sol. trop concentr.)	—	0,012	30' mort 0,200	0,188	0,083 30' 0,147	—	—	1,77
8) Glycérate $\text{NH}_4 \cdot \text{C}_6$	10/120	55'	11.400	1,080	0,090	0,036	0,048	0,09	0,146	0,0063	15' 0,0483 0,065	0,140	0,149 45' 0,146	25' 0,146 0,140	—	4,56
Urée	mélange 10/100	10'	—	—	—	—	—	0,075	0,007	0,007	20' 0,057 0,075	0,068	0,059 20' 0,000	40' 0,000 0,000	—	—
Urée	mélange 10/100	10'	—	—	—	—	—	0,071	0,041	0,041	5' 0,059 0,071	0,060	0,044 5' 0,000	30' 0,000 0,000	—	—
Urée	mélange 10/100	10'	—	—	—	—	—	0,15	0,037	0,037	30' 1 h. 30' 0,11 0,45	0,143	0,112 40' 0,000	4 h. 0,013 0,015	—	—

TABLEAU I

N. B. — Tous nos chiffres sont exprimés en azote ammoniacal.

du sang fait à ce moment indique une concentration de 0,03 d' NNH^3 ‰. Puis, la mort survient, le chien ayant reçu 0,12 d' NNH^3 par kilogramme ; le taux sanguin est à ce moment de 0,07 ‰. L'N uréique a augmenté de 0,074 ‰.

Dans la suite de nos recherches, pour étudier l'action antitoxique de différents corps, nous nous baserons sur les conditions de cette expérience : concentration de la solution de sesquicarbonate 10 pour 120 ; temps 1 h. 15' environ ; dose maxima 0,12 par kilogramme.

Nous avons, dans les expériences suivantes, fait varier les facteurs temps, concentration, doses et nous avons obtenu des résultats différents.

Dans la quatrième expérience, injection en 25 minutes, à un chien de 8 kgr. 200, d'une solution de sesquicarbonate d' NH^4 à 4 pour 120. Nous n'avons pas dépassé l'apparition des contractures produites à la dose de 0,04 par kilogramme ; le dosage du sang nous indique à ce moment une concentration de 0,035 ‰ ; l'N de l'urée a déjà augmenté de 0,07 ‰. 2 h. 25' après le début de l'injection, le taux de l' NH^3 dans le sang est retombé à la normale, mais l'N de l'urée est toujours à la même concentration.

La cinquième expérience se rapproche de la précédente ; nous avons encore diminué la concentration de la solution de sesquicarbonate (2/120), et nous avons injecté en 15' une dose absolue de 0 gr. 283 d' NNH^3 à un chien de 11 kg. 80. Nous nous en sommes tenus à l'apparition des contractures, la dose par kilogramme n'a pas dépassé 0 gr. 024. Ici, nous n'avons pu noter aucune augmentation du taux ammoniacal dans le sang, qui, 40' après le début de l'injection, a déjà repris sa concentration normale. Par contre, l' NH^3 injectée a été totalement transformée en urée, car nous voyons celle-ci augmenter de 0 gr. 12 ‰, en deux heures. Nous voyons donc que si les doses d' NH^3 injectées

sont faibles et les solutions très diluées, la fonction uropoïétique parvient à débarrasser complètement l'organisme de son excès d' NH^3 .

Sixième expérience : injection en 3' d'une solution de sesquicarbonate à 10/120 à un chien de 8 kg. 200. L'animal meurt instantanément sans contractures, alors qu'il n'a reçu que 0 gr. 051 par kilogramme. La solution est trop concentrée, et le temps mis pour atteindre la dose maxima trop court.

Dans la septième expérience, nous avons injecté en 30' une solution de phosphate acide d' NH^4 à 10/60 à un chien de 9 kilogrammes. Le chien meurt à la fin de l'injection avec contractures et convulsions. Il a reçu 0 gr. 097 d' NNH^3 par kilogramme, mais le taux sanguin est monté à 0 gr. 20 ‰. La mort a été si rapide, par suite de la causticité et de la fonction acide du sel injecté, que l' NH^3 n'a pas eu le temps de se répartir dans l'organisme, d'où ce taux formidable d' NNH^3 dans le sang. L'augmentation de l'urée est faible : 0 gr. 064 ‰.

Enfin, dans la huitième expérience, nous avons suivi l'intoxication avec un sel neutre, le chlorhydrate d'ammoniaque, en solution à 10/120. Nous avons mis 55 minutes pour atteindre la dose de 0 gr. 09 par kilogramme, et nous avons vu les contractures apparaître à la dose de 0 gr. 036 par kilogramme. Le sang analysé à ce moment est déjà très concentré : 0 gr. 0483 ‰ et, au moment de la mort, on trouve 0 gr. 146 ‰ d' NNH^3 .

Il semble, d'ailleurs, que l'organisme ait fabriqué un peu moins d'urée, et que l'augmentation de celle-ci ait mis plus de temps à se manifester que dans les cas d'intoxication avec un sel d'ammoniaque lié à un acide faible (de même que dans l'expérience du phosphate). En effet, l'N uréique n'a augmenté que de 0 gr. 067, au lieu de

0 gr. 074 ‰ dans la troisième expérience. Cependant, ce sont là des différences assez faibles.

Donc, l'intoxication avec un sel minéral est un peu plus rapide qu'avec un sel organique.

L'examen des deux principaux organes au niveau desquels se localise l'ammoniaque nous a fourni des résultats intéressants. Nous avons en effet trouvé des concentrations ammoniacales et uréiques inverses dans le cerveau et dans le foie. Il y a exactement 4 fois plus d' NH^3 que d'urée dans le cerveau, et 4 fois plus d'urée que d' NH^3 dans le foie (cf. tableau I).

Pourquoi l'ammoniaque est-elle accumulée au niveau du cerveau ? De deux choses l'une : ou bien l' NH^3 diffusé inégalement dans les tissus et les organes ; ou bien elle se répartit intégralement dans l'organisme. Si elle présente une affinité élective pour un tissu (et c'est ce qui est communément admis), elle est fixée par la substance nerveuse pour la plus grande partie ; mais si l' NNH^3 se fixe également sur tous les tissus de l'organisme, il faudrait admettre qu'on le retrouve seulement dans les organes qui possèdent une fonction uropoïétique faible. Ainsi le foie et le muscle seraient capables de se débarrasser rapidement de l' NNH^3 en le transformant en urée ; tandis que le cerveau en serait imbibé progressivement sans pouvoir l'éliminer.

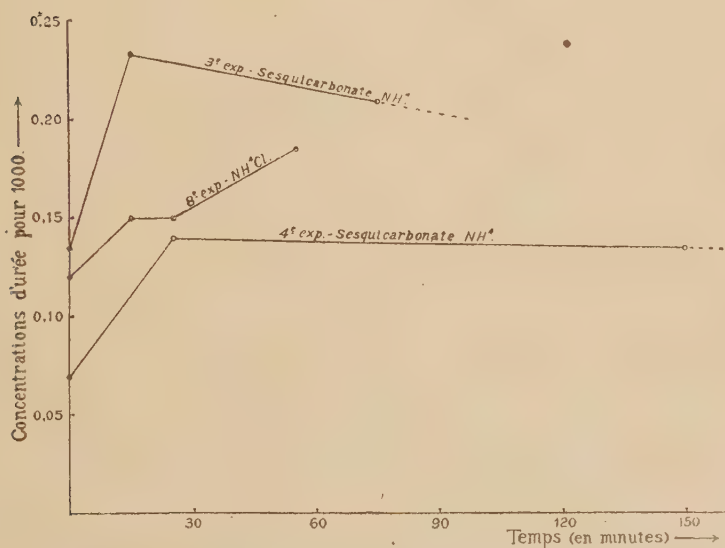
Formation de l'Urée

Examinons maintenant plus en détail l'augmentation du taux de l'urée dans le sang.

Nous pouvons résumer par la courbe suivante l'allure générale du phénomène. Cette augmentation se fait toujours très rapidement (même dans l'expérience six où la mort ayant été brutale l' NH^3 n'a pas diffusé, il y a eu formation d'urée). Dans la troisième expérience, elle

a déjà atteint son maximum 15 minutes après l'injection, alors que la concentration d' NNH^3 dans le sang n'est que de 0 gr. 03 ‰. Puis, elle se maintient au même taux pendant 2 h. 25'.

Nous avons suivi pendant 24 heures ces modifications de la concentration uréique, et nous avons vu (expérience



FORMATION DE L'URÉE AU COURS DE L'INTOXICATION AMMONIACALE

cing) que le taux diminue à partir de la deuxième heure, pour retomber au chiffre normal au bout de 24 heures. A ce moment, en effet, l'ammoniaque est complètement éliminée, l'organisme reprend son équilibre normal.

D'ailleurs, cette augmentation de l'urée paraît se faire suivant un rapport peu variable avec les conditions de l'expérience. Si l'on établit la relation $\frac{\text{N urée maxima}}{\text{N urée avant}}$, on trouve qu'elle oscille toujours entre 1,50 et 2,18; et, fait curieux, là où le chien a été le plus intoxiqué, le rapport

est plus faible (exp. trois et six). Nous verrons encore par la suite que, lorsque la mort s'est produite, le rapport est toujours inférieur à 2. Pourquoi, lorsqu'il faut lutter contre un excès d'ammoniaque, l'organisme ne fabrique-t-il pas davantage d'urée ? On pourrait penser que les organes capables de transformer l' NH^3 en urée étant eux-mêmes intoxiqués par l'excès de ce corps, leur fonction se trouve de ce fait annihilée. Or, dans l'expérience quatre, nous n'avons pas poussé l'intoxication au delà de 0 gr. 04 d' NNH^3 par kilogramme, les dosages montrent que la concentration maxima de l' NH^3 dans le sang n'a pas excédé 0,035 ‰. 2 h. 25' après le début de l'injection, elle n'est plus que de 0 gr. 004 ‰. Cependant, l'urée est restée au taux de 0 gr. 135, taux déjà atteint au bout de 25'. Du moment que certaines quantités d'ammoniaque ont disparu sans que la concentration en urée ait augmenté, et sans que l'animal en ait éliminé par les urines (un chien sur table n'urinait jamais) nous sommes amenés à admettre que l'intoxication ammoniacale n'est pas la cause d'arrêt de la fonction uropoïétique, mais que la concentration en urée ne peut dépasser un certain chiffre, toujours le même pour un même organisme. Lorsque cette limite est atteinte, l'excès diffuse dans les tissus, de façon à respecter l'équilibre individuel.

D'ailleurs, nous rapprochons, à la fin du tableau, trois des expériences faites avec l'uréase (*Annales de l'Institut Pasteur*, loc. cit.) et nous voyons que là encore, l'animal meurt quand l' NNH^3 a atteint 0 gr. 07 ‰ dans son sang ; il est intéressant de noter que l'urée a complètement disparu. Si l'organisme luttait contre l'ammoniaque introduite en fabriquant de l'urée à ses dépens, nous devrions trouver dans ces derniers cas un abaissement du seuil de l'intoxication.

Donc, malgré les rapports établis plus haut qui sembleraient montrer le rôle de la formation de l'urée dans la

défense de l'organisme, nous ne pouvons conclure que la résistance à l'intoxication soit exactement proportionnelle à la valeur de la fonction uréopétiqne.

N. B. — Nous ne mentionnons pas les résultats que nous a donnés l'examen des urines. Nous avons, cependant, pour chaque expérience, cherché les modifications apportées dans l'équilibre urinaire (établi plusieurs jours auparavant) par l'injection d'ammoniaque. Nous avons obtenu des résultats extrêmement variables ; les quantités d' NH^3 injectées étaient, en effet, trop minimas pour modifier sensiblement les chiffres d'élimination normale. De même, pour l'urée, les variations journalières dépassent ou sont au moins égales à celles que nous cherchions à provoquer, et il nous a paru plus sage de ne pas tenir compte de ces différences dans l'appréciation d'ensemble de nos résultats.

Conclusions de la Première Partie

Nous déduisons donc des expériences ci-dessus :

1^o Que la dose convulsivante est de 0 gr. 025 à 0 gr. 035 d'azote ammoniacal par litre.

2^o Que la dose mortelle est de 0 gr. 07 d' NNH^3 ‰, dans les conditions données (1).

3^o Que la formation de l'urée apparaît comme une réaction peu active de l'organisme, réaction rapide, mais limitée.

(1) Il est intéressant de rapprocher ici l'expérience faite par M. Hugounenq (*Journal de Médecine de Lyon*, 20 mai 1921) sur la toxicité de l' NH^3 sur les poissons. Cet auteur trouve que le taux ammoniacal du liquide au moment où la mort se produit est égal à 0 gr. 07 d' HN^3 par litre.

DEUXIÈME PARTIE

LUTTE CONTRE L'INTOXICATION AMMONIACALE

Si l'intoxication ammoniacale était connue depuis de longues années, on n'avait pas encore essayé, croyons-nous, jusqu'à ce jour, de lutter contre cette intoxication. Or l'ammoniaque se combinant facilement, il était logique de penser qu'en faisant agir en même temps que lui d'autres corps, dont la fonction était susceptible de former avec lui une combinaison non toxique, on neutraliserait son action dans l'organisme.

Nous avons donc cherché suivant les directives suivantes :

1^o Former une combinaison chimique avec des corps à fonction aldéhyde : chloral, formol, trioxyméthylène.

2^o Former une combinaison minérale insoluble, combinaison qui se forme spontanément dans l'organisme lorsque les urines sont alcalines : phosphate ammoniaco-magnésien.

3^o Dans le domaine de la biologie, transformer l'ammoniaque en urée par l'action d'un extrait d'organe, en particulier l'extrait hépatique qui possède au maximum la fonction uropoïétique.

Nous avons donc repris l'intoxication dans les conditions que nous avons déterminées dans le chapitre précédent, et nous avons étudié successivement ces différentes actions neutralisantes.

D'abord, nous avons essayé *in vitro*, à l'étuve à 37°,

l'action des différents aldéhydes et des extraits organiques sur l'ammoniaque. Bien que, avec les aldéhydes, nous n'ayons pas toujours trouvé une absorption d' NH_3 , nous avons néanmoins fait l'essai *in vivo*, pensant qu'au sein de l'organisme les actions chimiques pouvaient être différentes de celles constatées *in vitro*.

Aldéhydes

Chloral. — La première expérience fut tentée avec le chloral, avec lequel nous n'avions pas réussi à former une combinaison stable *in vitro*.

On peut, avec une aiguille très fine, faire à des souris blanches des injections intra-veineuses dans une des veines de la queue. Cette méthode délicate, à laquelle nous avons été initiés par le D^r A. Compton, et que je remercie vivement de son obligeance, est assez pratique, quand on l'a bien en main, pour éviter les tâtonnements sur les gros animaux.

Nous avons donc déterminé la dose toxique d' NNH_3 pour une souris ; elle est de 0 gr. 05 par kilogramme d'animal avec une solution de sesquicarbonate à 1 %. Nous avons injecté successivement 0 gr. 60 de chloral dans le péritoine d'une souris, puis dans les veines, 0 gr. 05 d' NNH_3 par kilogramme. Elle n'a manifesté aucune intoxication (pas de contractures), et n'est pas morte alors que la souris témoin injectée en même temps de la même dose d' NNH_3 mourait instantanément.

Nous avons ensuite répété l'expérience sur un chien (exp. 1) et nous avons obtenu exactement les mêmes résultats. L'animal, ayant reçu 6 grammes de chloral intra-péritonéal, fut ensuite injecté de 0 gr. 094 d' NNH_3 par kilogramme en 55'. Les contractures apparurent alors qu'il avait reçu 0 gr. 024 d' NNH_3 par kilogramme, mais

il ne mourut pas. Les dosages d' NH^3 et d'urée faits avant et après l'injection montrent cependant que le chien avait atteint la dose mortelle 0 gr. 079 ‰) et que l' N uréique avait augmenté de 0 gr. 12 ‰ .

Nous pouvons également rapprocher de cette expérience la deuxième sur le tableau ci-joint, où l'intoxication ammoniacale a été réalisée par l'uréase intra-veineuse. Le chien a reçu la même quantité de chloral et le sang contient la dose mortelle, sans que la mort s'ensuive. Là encore, l'action antitoxique du chloral s'est manifestée, mais l'uréase continuant à agir, et le chloral étant éliminé, le taux d' NH^3 continue à s'élever et l'animal meurt 24 heures après l'injection avec 0 gr. 10 d' NNH^3 dans son sang.

La combinaison chloral-ammoniaque étant dissociable, il peut se faire que nous ayions dosé comme NH^3 libre dans le sang celui qui était, à vrai dire, fixé sur le chloral, et qui, de ce fait, était inactif. Néanmoins, une seconde interprétation vient à l'esprit : l' NH^3 étant un poison de la substance nerveuse, est-ce que le pouvoir antitoxique du chloral n'est pas dû simplement à son action paralysante de la cellule nerveuse qui est venue neutraliser l'action excitante de l' NH^3 , permettant ainsi au chien d'éliminer cette ammoniaque ?

La confirmation de cette interprétation nous a été donnée en expérimentant un corps qui ne possède pas de fonction aldéhyde et qui est anesthésique : l'éther.

Après avoir endormi un chien avec de l'éther, nous lui avons injecté une solution de sesquicarbonaté d' NH^3 dans les conditions habituelles. Nous n'avons vu apparaître aucune contracture jusqu'au moment où, ayant reçu 0 gr. 09 d' NNH^3 par kilogramme, le chien a uriné et a présenté une raideur généralisée pendant quelques minutes. Puis, nous avons continué l'injection, et nous avons pu atteindre la dose de 0 gr. 131 d' NNH^3 par kilogramme, c'est-à-dire

SUBSTANCE INJECTÉE	Concentration de la solution N° 3	Durée de l'injection	Poids du chien	Dose absolue d'NH ₃ gram.	Dose par kg. gram.	Apparition des contractures		MORT		Concentration de l'NH ₃ dans le sang 0/100			Concentration de l'urée dans le sang 0/100			Augmentation 0/100	Augmentation 0/100	N urée avant.	N urée max.
						Dose par kg. gram.	Dose dans le sang 0/100	Dose par kg. gram.	Dose dans le sang 0/100	Avant gr.	Après gr.	Post-mort 0/100	Avant gr.	Après gr.	Post-mort 0/100				
1/ Chloral 6 gr.	sesqui- carbon. 40/120	55'	17.500	4,646	0,094	0,024		0		0,014	55' 0,079		0,16	0,28		0,12		4,75	
2 Chloral 6 gr.	urée	10'	40.800					24 h. après	0,10	0,007	40' 0,049	2 h. 0,089	0,21	40' 0,04	2 h. 0,000	Post-mort 0,53			
3 Ether	sesqui- carbon. 40/120	4 h. 10'	9.500	4,253	0,131	0,09	0,0168	0		0,0088	10' 0,0259	45' 0,0168	0,0087	10' 0,074	45' 0,43	4 h. 10' 0,47	0,183	4,59	
4 Trioxymé- thylène 0 e 65	sesqui- carbon. 40/120	20'	16 00	4,439	0,07	0,024		0,07	0,106	0,009	50' 0,103			0,03		0			
5 Magnésie Phosphate de Na	urée	40'	9.500					24 h. après		0,0245	4 h. 0,143		0,113	4 h. 0,000		0			
6 Extraithépatique 24 e foie frais	sesqui- carbon. 40/120	1 h. 45'	49.00	2,425	0,142	0,076	0 087	0		0,040	50' 0,037	4 h. 45' 0,045	0,46	50' 0,42	1 h. 15' 0,56		0,40	3,5	
7 Extraithépatique 38 e foie frais	sesqui- carbon. 40/120	4 h. 20'	41.300	4,275	0,142	0,06	0,029	0		0,016	35' 0,029	4 h. 30' 0,055	0,425	35' 0,149	4 h. 30' 0,246		0,097	2	
8 Extraithépatique 63 e foie frais	sesqui- carbon. 40/120	4 h. 05'	8.03	0,742	0,19	0,06	0,038	48 h. après		0,015	35' 0,038		0,405	35' 0,25	65' 0,251	0,086	1,52		
9 Extraithépatique 38 e foie sec	sesqui- carbon. 40/120	60'	10.400	1,085	0,142	0,085	0,030	0		0,014	60' 0,030		0,083	4 h. 0,166		0,083	2		
10 Extraithépatique 38 e muscle sec	sesqui- carbon. 40/120	4 h. 20'	7.00	0,728	0,104	0,048	0,028	0,104	0,069	0,017	35' 0,033	14 h. 20' 0,069	0,103	35' 0,245	4 h. 20' 0,247	0,144	2,4		

TABLEAU II

dépasser la dose mortelle, sans que l'animal réagisse extérieurement à l'intoxication. Au réveil, le chien était en état d'ivresse, mais il n'a présenté aucune raideur ni contractures, et s'est parfaitement rétabli (1). Ses dosages du sang fournissent des chiffres très faibles d' NNH^3 ; à la fin de l'injection, la concentration ammoniacale est de 0 gr. 020 ‰, tandis que l'urée a considérablement augmenté : (0 gr. 037 à 0 gr. 17. ‰). La fonction uropoïétique, loin d'être entravée par l'éther, semble au contraire avoir été renforcée. Ceci vient, d'ailleurs, à l'appui de plusieurs observations que nous avons faites au cours d'autres expériences sur l'anesthésie; nous avons toujours trouvé une augmentation de l'urée dans le sang.

La résistance de l'animal à l'intoxication ammoniacale paraît donc bien être due, d'une part, à l'action antagoniste de l'hypnotique vis-à-vis de l' NH^3 sur les centres nerveux, comme dans le cas du chloral; d'autre part, à l'activité de la fonction uropoïétique, grâce à l'action favorisante de l'anesthésique.

Formol. — Nous avons ensuite pensé à l'aldéhyde formique, mais nous avons jugé inutile d'essayer ce corps, à cause de sa trop grande causticité, même en solutions albumineuses étendues. Nous aurions faussé les résultats en intoxiquant deux fois l'animal.

Trioxyméthylène. — Nous nous sommes alors adressés au trioxyméthylène. Ce composé *in vitro*, en présence de sesquicarbonate d' NH^4 , et après 24 heures d'étuve à 37°, nous avait donné les résultats suivants :

(1) Ce phénomène rappelle celui observé par Besredka et Roux (BESREDKA : *Anaphylaxie et antianaphylaxie*). Ces auteurs ont, en effet, obtenu la suppression du choc anaphylactique en soumettant des cobayes à l'action de divers narcotiques, en particulier l'éther et l'alcool.

1) 3 cm³ sesquicarbonate 1/1000 : 0 gr. 00075 d'NNH³.

2) 3 cm³ sesquicarbonate 1/1000 après 24 heures d'étuve : 0 gr. 00059 d'NNH³.

3) 3 cm³ sesquicarbonate 1/1000 + trioxyméthylène : 0 gr. 000075 d'NNH³.

Il y a donc eu, si l'on compare le troisième chiffre au témoin n° 2, une absorption d'NH³ égale à 0 gr. 000545.

Nous injectons alors, dans un julep gommeux, 0 gr. 65 de trioxyméthylène à un chien de 16 kilogrammes. On l'abandonne pendant une demi-heure, il supporte très bien cette injection. Puis, on l'intoxique avec une solution de sesquicarbonate d'NH³ à 10/120 en 50'. De violentes contractures apparaissent quand il a reçu 0 gr. 021 d'NNH³ par kilogramme, et le chien meurt instantanément quand la dose atteint 0 gr. 071 par kilogramme. Le dosage dans le sang à ce moment, montre que le taux d'NNH³ est de 0 gr. 106 ‰. Il est donc un peu supérieur à la limite de toxicité, et le trioxyméthylène n'a absorbé en aucune façon l'ammoniaque *in vivo*.

Sels Minéraux

Phosphate de soude et hydrocarbonate de magnésie. —

Ici, l'intoxication ne fut pas provoquée par du sesquicarbonate d'NH³, mais par de l'uréase sous forme de macération de farine de soja à 10 ‰. *In vitro*, nous avons mis dans deux tubes :

1) sang + urée + uréase.

2) sang + urée + uréase + hydrocarbonate de Mg + phosphate monométallique de Na.

Nous avons laissé agir à l'étuve pendant une demi-heure, puis nous avons dialysé chaque tube pendant 1 heure. L'NH³ entraîné à travers le dialyseur, en présence de soude, fut ensuite dosé par la méthode de Folin. Or, le second tube

donna un dégagement d' NH^3 triple de celui du premier. Il n'y avait donc pas eu formation de phosphate-ammoniacomagnésien, et, au contraire, l'action de l'uréase avait été facilitée par le $\text{Po}^4 \text{Na H}^1$.

In vivo, le résultat ne fut pas absolument comparable :

Un chien de 9 kg. 500 est chargé pendant 5 jours en phosphate Na et en hydrocarbonate de Mg. Il reçoit, sous forme d'injection sous-cutanée, 25 gr. 70 de sel monométallique, et il absorbe, *per os*, 70 grammes d'hydrocarbonate de Mg. Le sixième jour, on lui injecte en 60', 85 cm³ de macération de farine de soja dont 1 cm³ = 0 gr. 0113 d' NNH^3 . Une heure après le début de l'injection, c'est-à-dire quand il a reçu la dose mortelle, apparaissent seulement les contractures et l'agitation des pattes. On lui injecte alors 10 grammes de citrate de Mg dans les veines et on le remet en cage. On le trouve mort le lendemain. Les dosages dans le sang, montrent, au moment où apparaissent les contractures et où la dose mortelle est atteinte, un taux élevé d' NNH^3 : 0 gr. 143 ‰. Cependant, l'animal ne meurt pas. Or, en dosant l'ammoniaque sanguin, il est possible que nous ayons dissocié la combinaison « phosphate-ammoniacomagnésien » formée dans le sang (comme dans le cas du chloral) puisque l'animal survit avec une dose supérieure à la dose toxique dans son sang. Il semble donc qu'il y ait eu une légère formation de phosphate-ammoniacomagnésien, mais que cette combinaison n'ait pas été suffisamment stable pour permettre une longue survie de l'animal. L'urée a évidemment totalement disparu, son rôle a donc été nul.

Extraits d'Organes

Extrait hépatique. — Le premier extrait d'organe que nous ayons expérimenté est l'extrait hépatique, parce que c'est celui qui nous paraissait le plus apte à fabriquer de

l'urée. Nous avons fait quatre expériences avec des extraits de foie préparés différemment. Pour les trois premières, nous avons utilisé un extrait frais obtenu de la façon suivante : aussitôt après la mort, un foie de chien était passé au hachoir, et nous recueillions la bouillie hépatique dans du sérum physiologique à 9 ‰, dans la proportion de 1 de foie pour 2 de sérum. Nous laissons macérer pendant 24 ou 48 heures sous toluène, et c'est le liquide surnageant centrifugé qui nous servait à injecter l'animal. Entre ces trois expériences, nous avons fait des différences ; dans la première (n° 6 du tableau), nous n'avons injecté que 24 grammes de foie macéré pendant 24 heures ; dans la deuxième (n° 7) 38 grammes de foie macéré pendant 48 heures ; dans la troisième (n° 8) 63 grammes de foie macéré pendant 72 heures.

L'expérience nous a montré que le premier extrait avait été le plus actif, et le dernier le moins actif. On n'a donc pas intérêt à faire macérer le foie plus de 24 heures.

Pour la quatrième expérience (n° 9), nous nous sommes servis d'un extrait sec ainsi préparé : le foie frais d'un chien fut haché comme précédemment, mais nous en avons recueilli la pulpe dans de l'acétone pure afin de déshydrater le tissu le plus possible. Nous avons laissé en contact, en agitant, pendant 1 minute au plus, puis, exprimant l'acétone, nous avons recommencé une seconde fois avec de l'acétone nouvelle.

Aussitôt, après, le foie fut étendu dans un grand plateau de porcelaine, et mis à dessécher pendant 48 heures à l'étuve à 37°. Puis, nous l'avons pulvérisé au mortier. Ainsi traité, le foie conserve son activité pendant plus de 15 jours. Nous avons fait ensuite macérer cette poudre dans du sérum physiologique pendant 48 heures, et c'est le filtrat obtenu que nous avons injecté.

Dans ces quatre expériences, nous avons eu des résul-

tats remarquablement concordants. En effet, trois fois sur quatre, le chien a survécu et s'est complètement rétabli, (nous avons pu l'utiliser pour d'autres expériences) et une seule fois, il est mort au bout de 48 heures (huitième expérience).

Nous avons, comme toujours, injecté la dose mortelle d' NNH^3 sous forme de sesquicarbonat en solution à 10/120 en 1 heure environ, et nous avons prélevé du sang à l'apparition des contractures. Alors que nous avons vu, dans le chapitre précédent, celles-ci se produire quand l'animal a reçu 0 gr. 03 d' NNH^3 par kilogramme, nous constatons ici que ce chiffre varie entre 0 gr. 06 et 0 gr. 085 par kilogramme, tandis que le taux sanguin correspondant oscille entre 0 gr. 029 et 0 gr. 038 ‰, taux habituel. Dans deux cas, nous avons vu l'animal atteindre la dose toxique de 0 gr. 07 d' NNH^3 ‰ (septième et huitième expériences). Or, dans ces deux cas, le chien a un peu moins bien supporté l'intoxication (l'un est mort 48 heures après). Dans les deux autres expériences, le taux sanguin n'a pas dépassé 0 gr. 045 ‰ (sixième) et 0 gr. 030 (neuvième expérience) à la fin de l'injection.

Nous pensions trouver dans le sang une quantité considérable d'urée. Dans un cas seulement, nous avons pu déceler sa formation. Dans la sixième expérience, en effet, le taux a passé de 0 gr. 16 à 0 gr. 56 ‰ au cours de l'injection. Cela représente donc une augmentation de 0 gr. 40 ‰. Nous n'avons jamais retrouvé ce chiffre; les augmentations obtenues par la suite ont oscillé entre 0 gr. 083 et 0 gr. 097 ‰, ce qui est comparable aux chiffres trouvés dans le chapitre précédent. Or, cette urée n'a pu être éliminée par l'urine, car, nous l'avons dit plus haut, un chien sur table n'urine jamais. Là encore, il s'agit, selon nous, de l'équilibre uréique dont nous avons déjà parlé; la concentration de l'urée dans le sang ne peut excéder

un certain chiffre pour un même individu. Notons en passant que le rapport $\frac{N \text{ urée maxima}}{N \text{ urée avant}}$ chez le chien qui est mort 48 heures après n'est que 1 gr. 56, c'est-à-dire plus petit que 2.

On peut donc admettre que l'extrait hépatique est un antidote de l'ammoniaque ; cependant le choc subi par les animaux est toujours violent, et malgré les quantités de foie considérables injectées, la limite de toxicité a été peu reculée.

Extrait de muscle. — Cherchant ensuite à faire agir l'organe dont la fonction se rapproche le plus de celle du foie, nous avons répété ces expériences en faisant agir 38 grammes de muscle sec et pulvérisé, mis à macérer pendant 48 heures dans du sérum physiologique (technique de l'expérience 9). Le tableau fut celui d'une intoxication ordinaire : apparition des contractures à 0 gr. 048 d' NNH^3 par kilogramme (0 gr. 028 ‰ dans le sang), mort à 0 gr. 104 par kilogramme (0 gr. 069 ‰), augmentation de l' N uréique 0 gr. 144 ‰.

L'extrait de muscle n'a donc pas le même pouvoir antitoxique que l'extrait de foie vis-à-vis de l'ammoniaque.

Conclusions

Il ressort de ces diverses expériences :

1°) Que les corps à fonction aldéhyde ne sont pas de bons antidotes.

2°) Que les hypno-anesthésiques ont une action antagoniste très évidente.

3°) Que la combinaison « phosphate-ammoniac-magnésien » provoquée, retarde la mort, mais ne la supprime pas.

4°) Que l'extrait hépatique a une action réelle sur l'ammoniaque qu'il transforme en urée.

TROISIÈME PARTIE

L'AMMONIAQUE EN PATHOLOGIE

Parmi les diverses affections pathologiques dans lesquelles l' NH^3 est susceptible de jouer un rôle, nous avons étudié l'urémie, l'éclampsie et le diabète acidotique. Dans ces trois syndrômes en effet, le rein est touché et certains auteurs ont voulu voir dans l'ammoniaque leur principal facteur étiologique.

Urémie

Les théories proposées pour expliquer la pathogénie de l'urémie sont très nombreuses. Nous n'entrerons pas ici dans le détail de leur développement ; nous ne rappellerons que celle de Frerichs reprise par M. Ch. Richet (1).

Pour ces auteurs, c'est l' NH^3 qui engendre l'urémie. Les expériences de Cl. Bernard ayant prouvé que l'on trouve des quantités considérables d'ammoniaque dans l'estomac et l'intestin d'animaux mourant d'urémie, M. Ch. Richet en déduit ceci : « Si par une cause quelconque on supprime l'élimination de l'urée, celle-ci s'accumule dans les humeurs de l'organisme, et tous les organes baignent dans une solu-

(1) *Dictionnaire de Physiologie* : Article Ammoniaque.

tion très riche en urée. Or, au niveau de l'estomac et de l'intestin les agents microbiens de fermentation existent constamment ; l'urée en excès fermente activement et, par hydratation, donne de l' NH^3 . C'est cette ammoniacque accumulée dans l'appareil digestif et résorbée à son niveau qui passe en excès dans le sang et s'y concentre jusqu'à la dose mortelle. »

Pour cet auteur, « au moins provisoirement, le mécanisme de la mort dans l'urémie aiguë est une intoxication par l'ammoniacque, une ammoniémie ».

Dans un récent article (1) M. J. Teissier écrit que « tout azotémique évoluant vers l'urémie contient dans son sang des doses surélevées d'ammoniacque et d'acides animés... Vienne le taux de l'urée à s'élever progressivement, nous allons voir l'ammoniacque suivre un accroissement parallèle bien que non rigoureusement proportionnel... » A l'appui de cette proposition, M. Teissier cite quelques chiffres obtenus sur des azotémiques ; le plus faible d'entre eux, en ce qui concerne le taux ammoniacal par litre, est de 0 gr. 44 pour une azotémie de 2 gr. 84 d'urée.

Dans le même numéro du *Journal de Médecine de Lyon*, nous trouvons un article de M. Hugoumenq (*Contribution chimique à l'étude de l'azotémie*), citant également un cas d'intoxication par le sublimé, où le taux d'azote ammoniacal atteint 0 gr. 345. Puis, celui d'un brightique saturnin dont le taux ammoniacal était nul.

Nos chiffres ne sont pas du tout en accord avec ceux de ces auteurs.

D'abord, d'après nous, dans un sang normal, le taux ammoniacal varie entre 0 gr. 005 et 0 gr. 015 ‰ d' NNH^3 . Nous n'avons jamais vu ce taux dépassé, sauf dans deux cas

(1) *Journal de Médecine de Lyon*, 20 mai 1919. — J. TESSIER. — Des néphrites azotémiques,

de diabète acidotique. Ensuite, au cours de l'urémie, nous n'avons jamais trouvé d'augmentation du taux ammoniacal sanguin. Nous rappelons que nos analyses sont faites sur du sang déféqué au plus tard dans l'heure qui suit la prise, et suivant la technique indiquée au début de notre travail. Les témoins ajoutés à nos dosages nous permettent de vérifier constamment nos chiffres.

Nous avons donc recherché, parallèlement à l'urée, quel était le taux ammoniacal sanguin dans dix cas d'intoxication urémique mortelle. Ces cas ont été étudiés dans le service de M. le professeur Carnot, à Beaujon. Nous joignons ci-contre le tableau des chiffres obtenus, et l'on voit que la concentration ammoniacale n'a jamais excédé 0 gr. 013 ‰, ce qui est un chiffre normal.

URÉMIQUES	N URÉE ‰	NNH ³ ‰	
	Gramme	Gramme	
Coq..... p. 21	2,50	0,0081	Mort.
X..... p. 23	1,64	0,0084	Urémie à type digestif.
	1,85	0,0074	
	2,20	0,0074	Mort.
	2,59	0,0012	
Poul..... p. 24	0,64	0,0074	Forme digestive.
	0,84	0,0113	Mort.
Doin..... p. 26	0,43	0,0098	Néphrite.
Ben..... p. 28	0,72	0,0102	Saturnin.
	0,352	0,012	Mort.
Vulpian n° 12. p. 29	0,47	0,0095	Hémiplégique, mort.
Axenfeld p. 29	1,38	0,0056	Coma, mort.
Mossu..... p. 31	0,60	0,012	Saturnin.
	0,521	0,013	
Huo..... p. 49	0,40	0,0114	
Thiff..... p. 20	1,27	0,0086	Avant régime carné.
	1,35	0,012	Après — —

N. B. — Tous nos chiffres sont exprimés en azote.

Nous avons cependant suivi avec soin l'évolution d'un cas d'urémie à forme nettement digestive, et à grosse azotémie (5 gr. 73 ‰), d'urée pensant trouver là au maximum la rétention d' NH_3 dans le sang (X, p. 23). Nous avons analysé quatre échantillons de sang différents en moins d'un mois, mais nous n'avons pas vu le taux d' NH_3 dépasser les limites normales : 0 gr. 0074 à 0 gr. 012 ‰ (moment de la mort).

Dans un cas autre (Axenfeld, p. 29), nous avons prélevé du sang, en plein coma urémique. La concentration urémique était de 3 gr. 17 pour 100, et nous n'avons trouvé que 0 gr. 0056 d' NNH_3 ‰.

Nous pouvons donc conclure que le mécanisme de la mort dans l'urémie aiguë n'est pas une intoxication ammoniacale et qu'elle ne se termine pas par une ammoniémie.

Eclampsie

Un autre syndrome, l'éclampsie des femmes enceintes, avait attiré notre attention à cause de la ressemblance des symptômes avec l'intoxication ammoniacale. Elle se manifeste en effet par des crises convulsives, et, comme d'autre part, les lésions du rein se traduisent par une grosse albu-

ECLAMPTIQUES	N URÉE ‰ Gramme	N N H ³ ‰ Gramme	
X..... p. 18	0,12	0,0046	2 gr. albumine cécité.
Ben..... p. 25	0,10	0,0102	Coag. massive œdème, galop.
Ducr..... p. 27	0,16	0,006	Albuminurie massive, vision mauvaise, œdème.
Laboiss..... p. 42	0,19	0,0091	Après deux crises convulsives, albuminurie massive.

minurie, on pouvait penser qu'il y avait en même temps, une certaine rétention d'ammoniaque dans le sang.

Or, il n'en est rien ; dans quatre cas d'éclampsie avec albuminurie massive, cécité, bruit de galop, etc..., nous avons trouvé des chiffres d' NH^3 n'excédant pas 0 gr. 0091 ‰, ce qui est un taux normal. Les dosages d'urée faits comparativement indiquent également une concentration normale, plutôt faible.

Là encore, l' NH^3 ne semble pas jouer de rôle ; au moment des crises, elle n'est pas en excès dans le sang.

Diabète acidotique

Enfin, il est une troisième maladie dans laquelle nous pensions pouvoir déceler une ammoniémie, tout au moins passagère.

C'est, en effet, une loi physiologique bien connue, que l'introduction, chez l'homme, d'acides minéraux ou d'acides organiques qui ne sont pas brûlés dans l'organisme, augmente la proportion d'ammoniaque dans les urines. Inversement, l'ingestion d'alcalins réduit au minimum l'excrétion des sels ammoniacaux.

Or, dans le diabète acidotique, on connaît bien depuis Hallervorden et Stadelmann surtout, les quantités formidables d'ammoniaque éliminées par l'urine. Mais, si l' NH^3 passe dans l'urine en telles quantités, on peut admettre vraisemblablement que le taux sanguin doit augmenter.

Nous avons dosé l'ammoniaque dans le sang de quelques malades atteints de diabète acidotique ; nous sommes heureux de pouvoir exprimer ici à M. le professeur Ag. Rathery toute la reconnaissance que nous lui devons pour l'obligeance qu'il a mise à nous procurer le sang des malades de son service. C'est grâce à lui que nous avons pu faire les quelques recherches concernant le diabète acidotique,

et nous le prions d'accepter tous nos remerciements.

Ces malades nous ont fourni des résultats assez inattendus. Les taux d' NH^3 trouvés dans le sang sont bien souvent peu élevés ; d'autres fois, mais plus rarement, le taux ammoniacal normal est doublé. Cependant, chez tous les malades, sauf un, nous avons trouvé une émission urinaire à concentration ammoniacale élevée.

Nous n'avons pas non plus de correspondance entre les taux d' NH^3 élevés et la gravité des accidents toxiques.

Examinons en détail les sept observations de diabète acidotique que nous avons réunies.

DIABÉTIQUES	NNH^3 URINE p. 24 h.	NNH^3 SANG ‰	
Roger p. 2		0,0089	
X p. 3		0,0045	Prenant du bicarbonate de Na.
X p. 5	1,35	0,0081	Ne prenant plus de bicarbonate depuis 10 jours. Gérhardt + + +
Pl t.	1,09 0,30	0 0233 0,0189	Avant le jeûne. Gérhardt douteux. Après —
M t.	2,14 1,33 2,22	0,0224 0,0189	Avant le jeûne. Gérhardt + + + Après le jeûne.
Pal n.	0,52	0,0259	
Coma t.	2,03 ‰ 1,37 ‰	0,0112 0 0175 0,0168	Avant bicarbonate. Après —

DIABÈTE ACIDOSIQUE

Les trois premiers diabétiques ont été examinés au cours d'accidents acidotiques, mais en période de traitement ; on voit que la concentration ammoniacale dans le sang

est proche de la normale (0 gr. 0081, 0 gr. 0085 ‰). On remarque que chez le deuxième malade, prenant du bicarbonate de Na, au moment où le sang fut analysé, le taux d'NNH³ est très faible (0 gr. 0045 ‰), malheureusement, nous n'avons pu suivre chez ce malade, l'élimination urinaire.

Pour les trois malades suivants, nous avons prélevé des échantillons de sang avant tout traitement et nous avons obtenu des résultats différents.

Pour P...t et M...t, nous avons analysé le sang avant et après le jeûne de 48 heures. Dans les deux cas, nous trouvons, avant le jeûne, une quantité d'NNH³ double de la normale, et, contrairement à ce que nous pensions constater, et à ce qu'il est communément affirmé dans les classiques, le taux d'ammoniaque dans le sang et dans les urines a baissé après le jeûne.

Chez le malade P...t, le taux a passé de 0 gr. 0233 à 0 gr. 0079 ‰ (abaissement relativement considérable). L'élimination ammoniacale par l'urine suit exactement cette dégression.

Chez le malade M...t, la diminution du taux ammoniacal dans les urines est très sensible également après le jeûne (2 gr. 14 par 24 heures à 1 gr. 33). Il suffit d'ailleurs de quelques jours de régime carné pour faire remonter l'NNH³ urinaire à 2 gr. 22). Mais dans le sang, l'NNH³ reste sensiblement le même après le jeûne (0 gr. 0224 — 0 gr. 0189), avec une légère tendance à diminuer cependant. Or, il s'agissait d'une intoxication grave (140 grammes de sucre par 24 heures), réaction de Gerhardt fortement positive). La mort a suivi de près ces analyses. La persistance d'un taux ammoniacal élevé après le jeûne serait-elle un élément de pronostic ?

Enfin, dans le dernier cas, nous avons analysé le sang d'un diabétique en plein coma, avec crises convulsives,

acidose, grosse élimination d'ammoniaque urinaire: A l'autopsie on trouva une hémorragie méningée; ce n'était donc pas un coma diabétique pur; cependant étant donné la présence de corps acidotiques dans le sang et dans les urines, nous pensions trouver un taux ammoniacal sanguin plus élevé; nous espérions également voir ce taux diminuer après l'injection de bicarbonate de Na.

Le sang fut pris avant l'injection de bicarbonate, et après. Avant, le taux ammoniacal est de 0 gr. 0112 ‰, c'est-à-dire, dans les limites normales; 12 heures après l'injection de 5 grammes de bicarbonate, il est un peu augmenté (0 gr. 0175). Enfin, 6 heures avant la mort, alors que le malade avait reçu 30 grammes de bicarbonate intraveineux, le taux n'a pas été sensiblement modifié (0 gr. 0168). Par contre, l'élimination ammoniacale urinaire a notablement diminué après le bicarbonate (2 gr. 03 ‰, 1 gr. 37 ‰).

Il ressort de ces quelques chiffres que l'augmentation de l'ammoniaque dans le sang paraît minime relativement à l'augmentation de l'élimination urinaire. Cependant, si l'on calcule approximativement la quantité de sang qui passe dans un rein par 24 heures, on trouve, en admettant que le diamètre de l'artère rénale soit égal au 1/10 du diamètre de l'aorte (ce qui est un minimum), et qu'il passe 5 litres de sang toutes les 30'' dans cette dernière, on trouve que la quantité de sang circulant dans un rein en 24 heures est égale environ à 1.440 litres. Si l'augmentation du taux de l'NNH³ dans le sang est seulement de 0 gr. 01, il a donc passé dans un seul rein 14 gr. 40 d'NNH³ en plus. Comme il en passe autant dans l'autre rein, cela fait 28 gr. 80. Les taux, même les plus élevés d'excrétion ammoniacale observés au cours du diabète acidotique n'ont jamais atteint ce chiffre. On peut donc concevoir, que par rapport aux variations de la concentration ammoniacale dans l'urine, celles de la concentration sanguine soient beaucoup plus

restreintes, si l'on songe à la quantité considérable de sang circulant dans un rein en un journée.

Nous voyons aussi que l'augmentation de l' NNH^3 urinaire ne semble pas être en rapport avec les quantités *absolues* d'N ammoniacal contenues dans le sang. Il peut se faire qu'une simple rupture d'équilibre dans le métabolisme de l' NNH^3 chez un individu donné suffise à produire une élimination ammoniacale élevée sans que le taux sanguin soit pour cela très augmenté. Par exemple, un homme dont la concentration par litre est de 0 gr. 006 voit cette concentration passer à 0 gr. 008, il peut de ce fait éliminer une grande quantité d'ammoniaque ; cependant le taux de 0 gr. 008 ‰ est un taux peu élevé.

Enfin, nous avons constaté que le jeûne abaisse le taux de l' NH^3 dans le sang et dans les urines. Cependant, chez les malades plus gravement atteints, la diminution de l'ammoniaque dans le sang après le jeûne serait moins considérable.

QUATRIÈME PARTIE

L'AMMONIAQUE EN THÉRAPEUTIQUE

La forme principale sous laquelle l'ammoniaque est administrée en thérapeutique est l'acétate d' NH^4 . Mais, l'action pharmacodynamique de cet excellent médicament est totalement inconnue.

Comment agit-il ? Avec quelle rapidité passe-t-il dans l'organisme et en est-il éliminé ?

Il était à supposer qu'une fois absorbé, il allait imbiber les centres nerveux par l'intermédiaire du courant sanguin. Pour nous en rendre compte, nous avons procédé, à l'analyse du sang de malades ayant ingéré de l'acétate d' NH^4 , et nous avons essayé d'en suivre l'élimination par les urines. C'est dans le service de M. le professeur P. Carnot que nous avons réalisé ces expériences.

Nous nous sommes placés d'abord, dans les conditions habituelles, et nous avons voulu voir l'effet des doses thérapeutiques. Nous avons donc fait ingérer à un malade 6 grammes de la solution d'acétate d' NH^4 du Codex, en une fois. A un deuxième malade, nous avons fait absorber la même dose trois jours de suite. On sait que la solution du Codex renferme 18 gr. 50 % d'acétate, et que d'autre part, 100 grammes de sel correspondent à 17 gr. 2 d' NNH^3

Les doses absolues ingérées étaient donc respectivement de 0 gr. 190 et de 0 gr. 573 d'NNH³.

Dans ces deux cas nous avons essayé de trouver l'augmentation de l'NH³ dans le sang et dans les urines, mais nous ne l'avons pas décelée.

Nous avons alors supposé ceci : l'NH³ étant une substance très diffusible, on peut admettre qu'il se répartit rapidement dans le milieu liquide de l'organisme. Nous savons que ce dernier est égal environ à 64 % du poids total : un homme moyen pesant 60 kilogrammes, la quantité de liquide au sein de laquelle peuvent se répartir les corps solubles, est donc de 38 kg. 400. Or, si l'on cherche en se basant sur cette donnée, quelle était l'augmentation que nous avons provoquée dans les deux expériences ci-dessus, en faisant ingérer 6 grammes de solution d'acétate d'NH⁴, on arrive aux doses très faibles de 0 gr. 005 et 0 gr. 015 d'NNH³ par litre. Il ne pouvait être question d'apprécier par un dosage, une différence de 0 gr. 005

INGESTION D'ACÉTATE D'NH⁴

ÉTAT DU MALADE	DOSE ABSORBÉE		TAUX NNH ³ SANG		TAUX N URÉE SANG		AUGMENTATION en NNH ³	
	Acétate Codex	NNH ³	Avant	Après	Avant	Après	Calculée	Trouvée
1. Homme sain	6 gr.	0,190	0,0091	1 h. 30 0,010	0,058	1 h. 30 0,058	0,005	0,0009 ?
2. Homme sain	18 gr. en 3 jours	0,573	0,0092	4 jours 0,0083	0,058	4 jours 0,059	0,013	0,001 ?
3. Homme sain	20 gr.	0,658	0,0069	1 h. 15. 2 h. 15 0,0085 0,009	0,088	1 h. 15 2 h. 15 0,099 0,098	0,017	0,013
4. Cirrhose alcoolique	20 gr.	0,658	0,0089	40' 0,0099	0,060	40' 0,079	0,017	0,020
6. Cirrhose alcoolique.	20 gr.	0,658	0,0077	50' 0,010	0,083	50' 0,097	0,017	0,0163
6. Cirrhose syphilitique	30 gr.	0,987	0,0112	2 h. 0,0132	0,088	24' 0,105	0,025	0,021

dans le sang, ceci rentre dans la limite des erreurs possibles. Quant à la seconde différence, nous ne l'avons pas mise en évidence parce que le prélèvement a été fait 24 heures après la dernière ingestion, et il est probable que l' NH^3 était déjà éliminée. (Nous faisons cependant figurer ces deux expériences en tête de notre tableau, afin de fournir un point de comparaison aux expériences suivantes.)

L'examen des urines ne nous a d'ailleurs pas fourni de résultats plus démonstratifs dans l'un et l'autre cas. Ceci, du reste est facile à comprendre.

Les variations physiologiques de l'élimination azotée sont en effet, équivalentes ou supérieures à l'augmentation calculée ; il est donc impossible de chercher à doser les augmentations d' NNH^3 , excrétée après ingestion des faibles quantités d'acétate d' NH^4 indiquées plus haut.

Voici, par exemple, quelques chiffres obtenus sur l'urine d'un malade soumis à un régime constant plusieurs jours auparavant. Le jour de l'expérience, on analyse les urines de demi-heure en demi-heure, 3 heures avant et 3 heures après l'absorption du médicament.

URINES	N URÉE par Heure	NNH ³ par Heure	N AC. ANIMÉS par Heure	ÉMISSION par Heure
7 h. - 8 h.	0,732	0,046	0,012	145
8 h. - 9 h.	0,718	0,033	0,019	300
9 h. - 10 h. 45	0 525	0,029	0,012	395
10 h. 45 : 20 grammes acétate d' NH^4 .				
10 h. 46 - 12 h.	0,610	0,032	0,005	280
12 h. - 13 h.	0,530	0,040		105
13 h. 25 : On lui donne à boire 300 cm ³ d'eau pour augmenter l'émission d'urine.				
13 h. - 14 h.	0,462	0,023	0,004	130

Les variations de l'élimination d'azote ammoniacal avant l'ingestion d'acétate d' NH^4 sont tellement grandes qu'elles ne permettent pas d'apprécier l'élimination de l' NNH^3 ingérée sous forme d'acétate d' NH^4 .

Nous ne joindrons donc pas à notre travail les résultats que nous a fourni l'analyse des urines pour chacune de nos expériences.

Nous basant ensuite sur ces premières données, nous avons fait ingérer des quantités d'acétate d' NH^4 plus considérables, et qui, une fois diffusées dans l'organisme, pouvaient être dosées. Et, ce qui prouve la vraisemblance de nos suppositions et la précision des méthodes de dosages employées, c'est que nous obtenons des résultats remarquablement concordants.

La troisième expérience fut réalisée sur un jeune homme de 21 ans. A jeun depuis le matin, il absorbe à 10 heures et demie en une minute, 20 grammes de solution d'acétate dans une potion de Todd ; soit, en quantité absolue d' NNH^3 0 gr. 658 ; et 0 gr. 017 par litre, en ne faisant intervenir que le milieu liquide. Cette absorption fut très bien supportée par le sujet qui ne manifesta aucun trouble. On préleva trois échantillons de sang : avant l'ingestion, 1 h. 15' après et 2 h. 15' après. L'examen des chiffres nous montre que, au bout de 1 h. 15', il y a une très légère augmentation de l' NH^3 dans le sang : 0 gr. 0016 ‰, et de l' N de l'urée : 0 gr. 011 ‰ ; 2 h. 15' après, l' NH^3 et l'urée sont restés sensiblement au même taux. Si l'on totalise les augmentations obtenues, tant en NNH^3 qu'en N uréique, on obtient le chiffre de 0 gr. 0131 d' N ‰, tandis que l'augmentation calculée par kilogramme est de 0 gr. 017. Il y a donc eu une perte d' N égale à 0 gr. 004 qui a échappé à nos dosages.

Néanmoins, la précision de nos dosages d' NH^3 étant très grande, nous pouvons conclure que chez l'homme sain, l'ingestion d'acétate d' NH^4 ne fait pas augmenter sensi-

blement le taux ammoniacal dans le sang pendant les heures qui suivent l'ingestion de ce sel.

Nous avons pensé ensuite, que si la fonction uropoïétique était atteinte, nous verrions une exagération des modifications produites dans le métabolisme de l'ammoniaque. Nous avons donc étudié l'action de l'acétate sur trois malades atteints de cirrhose hépatique, 2 cirrhoses alcooliques et 1 cirrhose syphilitique. Dans ces derniers cas, et à l'encontre de ce que nous attendions, nous avons vu les malades supporter admirablement de fortes doses d' NH^3 , bien qu'ils eussent un foie déficient. Néanmoins, ils semblent avoir transformé leur NH^3 en urée un peu moins rapidement, et nous avons pu noter une augmentation du taux ammoniacal dans le sang quelques heures après l'ingestion. D'ailleurs, cette augmentation n'a provoqué aucun phénomène toxique, ni même aucune modification d'ordre physiologique qui aurait pu nous faire comprendre le mode d'action thérapeutique des sels ammoniacaux.

Quatrième expérience: une alcoolique, atteinte de cirrhose hépatique absorbe à jeun 20 grammes d'acétate du Codex dans une potion de Todd. On lui prend du sang avant et 40 minutes après l'ingestion. D'après le tableau on voit que l'augmentation de l' NNH^3 est nulle, contrairement à ce que nous attendions, mais que l' NNH^3 absorbé a été complètement transformé en urée. En effet, le chiffre d' N uréique a augmenté de 0 gr. 019 ‰, ce qui correspond à peu près à l'augmentation calculée. Il semble ici, que la fonction uropoïétique ait été intégralement conservée.

Dans la cinquième expérience, nous avons administré l'acétate par la voie rectale. 20 grammes de solution furent étendus à 200 cm^3 avec du sérum physiologique, et injectés à un alcoolique atteint de cirrhose. 50 minutes après, on lui préleva du sang. Là, l'augmentation de l' NNH^3 fut

de 0 gr. 0023 ‰, ce qui déjà, est plus appréciable que dans la quatrième expérience. Cette augmentation plus nette peut être due à ce que l'absorption par la voie rectale se fait plus rapidement que par la voie buccale. D'ailleurs, si l'on ajoute à ce chiffre l'augmentation de l'N uréique, on arrive à trouver un chiffre total d'azote de 0 gr. 0163 ‰, tandis que nous avions calculé 0 gr. 017.

Enfin, dans la dernière expérience, nous avons encore augmenté la dose pour un cirrhotique syphilitique. Il absorba 30 grammes d'acétate dans une potion de Todd, en quelques minutes, et ne fut nullement incommodé. Cela correspondait à une dose absolue de 0 gr. 987 d'NNH³, et, par litre de 0 gr. 0255. Afin d'être certains que tout le liquide avait passé dans l'intestin, on lui fit un sondage stomacal 2 heures après l'ingestion, qui ne récela plus aucun liquide. On préleva alors du sang au malade, et les chiffres montrent que l'augmentation de l'NNH³ et de l'N uréique donnent un total de 0 gr. 021 ‰, chiffre très voisin de celui calculé. Ici l'augmentation de l'azote ammoniacal fut encore plus nette que dans les autres cas (0 gr. 004 ‰). D'une part, nous avons augmenté la dose d'acétate d'NH⁴ ; d'autre part, notre prélèvement plus tardif aurait dû permettre la transformation intégrale de l'NNH³ en N uréique. Si celle-ci ne s'est pas produite, c'est que nous avons à faire à un foie plus déficient que dans les deux autres expériences. En effet, si l'on établit un pourcentage d'N uréique aux dépens de l'NNH³ ingéré, nous trouvons que : 100/100 ont été transformés dans la première expérience en 40' ; 82 ‰ dans la deuxième en 50', et seulement 68 ‰ dans la troisième en 2 heures.

Ces constatations viennent confirmer les expériences de Gilbert et Carnot sur l'exploration de la fonction hépatique par l'ingestion d'acétate d'NH⁴. Il nous semble néanmoins, qu'il serait préférable de suivre l'élévation du taux ammo-

niacal sanguin, plutôt que l'élimination urinaire, pour juger de la valeur uropoïétique du foie.

En comparant les résultats obtenus dans ces expériences, nous voyons que, pour chacune d'elles, lorsque la dose d'acétate a été de 20 grammes au moins, l'augmentation a porté en partie sur l'ammoniaque, mais surtout sur l'urée. En effet, les différences entre les chiffres d' NNH^3 sont de l'ordre du milligramme ; celles de l' N uréique, de l'ordre du centigramme. L' NH^3 absorbé a donc été assez rapidement transformée en urée, même chez les malades atteints de cirrhose du foie. Cependant, il en reste un petit excès dans le sang. On peut donc penser que l'action pharmacodynamique de l'acétate d'ammoniaque est due en partie à l' NH^3 non transformée qui se répand dans la circulation, et vient exciter les centres nerveux. De plus, au point de vue posologique, on voit que les doses maxima peuvent être très élevées, même chez les hépatiques.

Nous concluons donc :

1^o En faisant absorber une grande quantité d'acétate d' NH^3 à des cirrhotiques, nous avons pu déceler une légère ammoniémie transitoire. Il est donc possible que les doses classiques provoquent une faible augmentation du taux ammoniacal sanguin, non décelable par le dosage, mais suffisante pour produire une excitation physiologique des centres nerveux qui expliquerait son action thérapeutique.

2^o Des doses 4 ou 5 fois supérieures à celles que l'on prescrit habituellement, peuvent être données sans inconvénients, même à des hépatiques.

CONCLUSIONS

En résumé :

A

1° La dose toxique des sels ammoniacaux nous semble donc bien établie et fixée au chiffre de 0 gr. 07 d' NNH^3 par litre de sang.

2° Lorsqu'on injecte une dose d'ammoniaque, aussi faible soit-elle, l'organisme réagit en fabriquant de l'urée ; quelles que soient les quantités d' NH^3 injectées le taux d'urée dans le sang ne s'élève jamais au delà d'une certaine limite variable selon les différents individus.

B

a) Lutte chimique

3° Les procédés chimiques que nous avons essayés pour lutter contre l'intoxication ne nous ont pas donné de résultat appréciable. Les réactions qui se font *in vitro* ne se reproduisent pas *in vivo*.

b) Lutte biologique

1) Action sur le système nerveux

4° Les hypo-anesthésiques, chloral et éther, semblent avoir une action antagoniste de celle de l'ammoniaque ; nous avons obtenu la survie de l'animal intoxiqué par des doses supérieures à la dose mortelle sans qu'il manifestât de convulsions ni de contractures ; la fonction uropoïétique de l'animal agit au maximum, car l'ammoniaque injectée est rapidement et presque intégralement transformée en urée (hypnose par l'éther).

2) *Excitation de la cellule hépatique*

L'injection d'extrait de foie a permis l'injection de la dose mortelle sans que la mort s'ensuive ; mais la limite de toxicité était peu reculée, l'animal a présenté de fortes convulsions. Les quantités d'urée formées ont été moins fortes qu'avec l'éther.

C

6° Les accidents toxiques constatés au cours de l'urémie et de l'éclampsie ne sont pas dus à des variations de la concentration ammoniacale sanguine.

7° Dans le diabète acidotique, le taux d' NH^3 dans le sang s'élève de façon tout à fait irrégulière selon les individus ; l'élévation de ce taux n'a aucun rapport avec la gravité des accidents ni avec l'élimination urinaire.

D

8° Les petites augmentations de l'ammoniaque dans le sang ne permettent pas d'affirmer que l'action pharmacodynamique de l'acétate d' NH^4 soit due à une élévation de la concentration ammoniacale sanguine.

La valeur uropoïétique d'un individu peut être assez bien définie par l'appréciation de la quantité d' NH^3 transformée en urée dans le sang en un temps donné. Il est pour cela nécessaire d'administrer des doses d'acétate d' NH^4 d'au moins 20 grammes ; doses d'ailleurs parfaitement tolérées, même par les hépatiques.

Vu : *Le Président de Thèse,*

P. CARNOT.

Vu : *Le Doyen,*

ROGER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

P. APPELL,

BIBLIOGRAPHIE

Allen-Davisson. — Comparaison des méthodes colorimétriques et titrimétriques pour déterminer l'ammoniaque dans le sang. (*Journal of Biolog. Chemistry*, 1919, t. XL.)

Axenfeld. — *Trasformazione dei sali di ammonio in urea nell' organism.* (*Annales de Chimie et Pharmacologie*, t. XIII, 1886, p. 572.)

Bachl. — *Ausscheidung von Ammoniak durch die Lungen.* (*Zeitschrift für Biol.* 1869, t. V. pp. 61-65.)

F. Betz. — *Die Ammoniakalische urämie.* (*Memorabilien Heilbronn*, 1892, t. XVII, p. 97-115.)

Besredka. — *Anaphylaxie et antianaphylaxie. Ses bases expérimentales.*

Bohm. — *Verhalten und Wirkungen der Ammoniaksalze im thierischen Organismus.* (*Arch für expèr pathol. und pharmak*, 1874, t. II. pp. 364-383.)

Bistroff. — *Physiol. Wirkung der Ammonium Bromatum auf den thierischen Organismus.* (*Arch. für An. Physiol. U. Wiss. méd.* 1868, pp. 721-728.)

H. Beyer. — *Direct action of calcium, sodium, potassium and ammonium salts on the blood vessels.* (An. in *Journal of Physiology* 1886, t. XV, p. 98.)

Brüche. — *Aufsuchen von Ammoniak in thierischen Flüssigkeiten und Verhalten desselben in einigen seiner verbindungen.* (Ac. des Sciences de Vienne, 1868, t. LVII.)

P. Carnot, P. Gérard, S. Moissonnier. — *Action de l'uréase du soja sur l'organisme animal.* (*Annales de l'Institut Pasteur*, janvier 1921, t. XXXV, p. 1.)

Delioue de Savignac: Article Ammoniaque. (*Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales*, Dechambre, t. III, pp. 707-716.)

Feder. — *Ausscheidung des Salmiaks in Harn*. (*Zeitsch. für Biol.* 1877, t. XIII; 1878, t. XIV.)

Feltz et Ritter. — Étude expérimentale sur l'ammoniémie. (*Comptes rendus de l'Académie des sciences de Paris*, 1874, t. LXXVIII.)

Otto Folin. — *Determination of ammonia in blood*. (*Journal of Biol. chem.*; septembre 1919, p. 267.)

Funke et Deahna. — *Wirkung des Ammoniaks auf den thierischen organismus*. (*Arch. für die gesammte Physiol. Pfluger's*, 1874, t. IX, pp. 416-438.)

P. Gérard. — Méthode de dosage de l'ammoniaque dans le sang. (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, novembre 1919.)

Gad et Andersen. — *Concentration of ammonia in blood* (*Journal of Biol. Chem.*, t. XXXIX.)

Geneuil. — Etude sur l'empoisonnement par l'ammoniaque. (*Thèse de Doctorat de la Faculté de Médecine de Paris*, 1873, 84 p.)

Hendrix et Crouter. — *Increase of alkali in blood in pancreatic diabet.* (*Journal of Biol. Chem.*, décembre 1920.)

Hallervorden. — *Verhalten des Ammoniaks im organismus und seine Beziehung zur Harnstoffbildung*. (*Arch. für exper. pathol. und pharmak.* 1878, t. X, pp. 125-146.)

A. Kruse. — *Beziehung des Kohlensauren Ammoniaks zur urämie*. (*Th. de Greiswald*, 1887.)

Lossen. — *Ausscheidung von Ammoniak durch die Lungen*. (*Zeitschrift für Biol.*, 1865, t. I, pp. 206-215.)

R. Limbeck. — *Zur Lehre von der uramischen Intoxication*. (*Arch. für exper. pathol. und pharmak*, 1892, t. XXX, pp. 180-201.)

Linas. — L'urémie et l'ammoniémie. (*Gazette hebdomadaire de médecine*, 1869 (2), t. VI.)

Lépine. — Le diabète sucré.

Lange. — *Physiol. Untersuch über das Verhalten und die Wirkung einiger ammoniaksalze im thierischen organismus.* (Th. de Dorpat, 1874.)

Munck. — Transformation du chlorhydrate d'ammoniaque dans l'organisme. (*Zeitschrift für physiologische Chemie*, 1879, t. II.)

Ch. Richet. — *Dictionnaire de physiologie*, Article ammoniacque, t. I.

Reuling. — *Über den Ammoniakgehalt der expirirten Luft und sein Verhalten in Frankheiten mit besonderer Rücksicht auf Urämie.* (Thèse de Giessen, 1854.)

Rigler. — *Beiträge zur Lehre über Ammoniamie.* (Wien. med. woch., 1861, t. XI.)

Rosenstein. — Ammoniamie. (D. Zeitsch. für prakt. Med., 1874, (1) p. 167.)

Routier. — Intoxication par l'ammoniaque (*France médicale*, 1879, t. XXVI.)

Salkowski. — Les sels d'ammoniaque dans l'organisme. (*Zeitsch. f. Physiologisch Chemie*, 1879, t. II, pp. 386-403.)

Selige. — *Beiträge zur Wirkung des Trimethylamins und der Ammoniak salze.* (*Arch. f. exper. pathol. und pharmak.*, 1876, t. VI.)

Schenk. — *Ammoniak unter den gasförmigen Ausscheidungs producten.* (*Arch. für die gesammte Phys.* Pflüger's, 1870, t. III.)

Thiry. — *Ammoniakgehalt des Blutes, des Harns und der Expiration Luft.* (*Zeitsch. f. Rat. Med.*, 1863, t. XVII.)

C. Wurster. — *Ammoniak bestimmung in Harn.* (*Centralblatt für Physiol.*, 1887.)

